

PL
(19) **Federal Republic of Germany**
German Patent Office

(12) **Patent Specification**

(10) **DE 197 34 086 C1**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 307/62

(21) Filing Number: 197 34 086.5-44

(22) Application Date: August 7, 1997

(43) Laid Open to Public Inspection: -

(45) Publication date of the granted patent: August 13, 1998

An appeal can be made within three months after publication of the granting.

(73) Patent Owner:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Inventors:
Fechtel, Ulrich, Dr., 64372 Ober-Ramstadt, DE;
Bechmann, Klaus, Dr., 64354 Reinheim, DE;
Heinz, Wolfgang, 64625 Bensheim, DE;
Kuhn, Walter, Dr., 63741 Aschaffenburg, DE

(56) Documents taken into consideration for evaluating the patentability
WO 87 00 839

(54) Process for the Preparation of L-Ascorbic Acid

(57) Process for the preparation of L-ascorbic acid by the reaction of 2-keto-L-gulonic acid
with concentrated mineral acid at temperatures of between 40 and 80°C.

Translated from German by:
Michael J. Sidor & Co., Inc.
527 S. Mitchell Ave.
Arlington Heights, IL 60005
847-259-7697
File No.: MS2934

Description

The object of the invention is a process for the preparation of L-ascorbic acid by the reaction of 2-keto-L-gulonic acid with concentrated mineral acid at temperatures of between 40 and 80°C without the addition of organic solvents.

Known are processes for the preparation of ascorbic acid in one step by the reaction of 2-keto-L-gulonic acid with an acid. Described in US 2,185,383 is the reaction of 2-keto-L-gulonic acid with concentrated hydrochloric acid and acetic acid as solvent. Described in Unexamined Japanese Patent Application 58-177986 is a process for the preparation of L-ascorbic acid in which, first, a solution of sodium 2-keto-L-gulonic acid is neutralized in ethanol and acetone with hydrochloric acid. Described in Examined Japanese Patent Application 48-15931 is the reaction of 2-keto-L-gulonic acid with a mineral acid in an inert solvent and in the presence of a surface-active substance. Also described, in WO 87/00839, is the preparation of L-ascorbic acid starting from 2-keto-L-gulonic anhydride in the presence of a surface-active substance. Described in EP 0 324 261 and in GB 2,205,567 is the reaction of 2-keto-L-gulonic acid with an acid in a mixture of inert solvents in the presence of a surface-active substance.

The reaction of 2-keto-L-gulonic acid with 36% hydrochloric acid is described in DE 29 39 052. Here, the L-ascorbic acid is obtained in a yield of 87% after a reaction at 100°C and after the hydrochloric acid has been distilled off. Surprisingly, investigations in the framework of L-ascorbic acid synthesis revealed that high yields are attained when the reaction is carried out at temperatures of between 40 and 80°C, in particular of between 50 and 70°C.

It has proven especially advantageous to carry out the reaction in the temperature range of 57 to 63°C.

The new process in accordance with the invention makes it possible to obtain L-ascorbic acid by the lactonization of 2-keto-L-gulonic acid with concentrated mineral acid in high yields, which do not lie lower than those of the processes already known.

It has proven especially advantageous that, at the lower temperatures, the decomposition of the ascorbic acid obtained occurs appreciably more slowly than for the processes known from prior art (e.g., DE 29 39 052; process at 100°C).

The lower consumption of energy associated herewith, and thus the lower environmental burden, has proven to be a further advantage.

Beyond this, it has proven advantageous, in comparison to prior art, that it is possible to work without organic solvents.

The process in accordance with the invention proves advantageous when the 2-keto-L-gulonic acid and the hydrochloric acid are employed in a quantitative ratio of 3 : 1.

Thus, the object of the invention is also a process in which the 2-keto-L-gulonic acid and the hydrochloric acid are employed in a ratio of 3 : 1.

The concentration, however, can be varied over wide ranges. Both a concentrated and a diluted mode of conduct can be carried out. The weight ratio of 2-keto-L-gulonic acid to mineral acid can, for example, lie between 10 : 1 and 1 : 10. Especially preferred is the range between 2 : 1 and 4 : 1 and quite especially preferred is a ratio of 3 : 1.

Mineral acid means, for example, hydrochloric acid, phosphoric acid, or sulfuric acid. It is preferred to employ the concentrated mineral acids.

The object of the invention is also a process, as described, characterized by the fact that, as mineral acid, concentrated hydrochloric acid is used.

The object of the invention is also a process, as described, characterized by the fact that a mixture consisting of 2-keto-L-gulonic acid and concentrated mineral acid is heated to the desired reaction temperature.

When the reaction is carried out above 60°C, it is possible to work under pressure. The reaction time usually lies between 1 and 5 hours, in particular between 2 and 4 hours; especially preferred is a reaction time of approximately 3 hours.

The workup is accomplished by methods in themselves known, for example by filtration, removal of the solvent, extraction, and / or crystallization. In accordance with the process of the invention, the yields of L-ascorbic acid lie, as a rule, above 90%, so that complicated purification steps can be dispensed with.

In the above and in the following, all temperatures are given in °C. The content determinations (purity) were accomplished by, for example, iodometric determination of ascorbic acid content in the crude product determined in terms of weight.

Example 1

100 g of 2-keto-L-gulonic acid is placed in 300 g of 37% hydrochloric acid. The reaction mixture is then heated to 58°C and maintained for 3 hours at this temperature.

After removal of the hydrochloric acid and workup, L-ascorbic acid is obtained in a yield of 91.4% of the theoretical value.

Example 2

100 g of 2-keto-L-gulonic acid is placed in 300 g of 37% hydrochloric acid. The reaction mixture is then heated to 59-60°C and maintained for 3 hours at this temperature.

After removal of the hydrochloric acid and workup, L-ascorbic acid is obtained in a yield of 90.2% of the theoretical value.

Example 3

100 g of 2-keto-L-gulonic acid is placed in 300 g of 37% hydrochloric acid. The reaction mixture is then heated to 59-60°C and maintained for approximately 1.5 hours at this temperature.

After removal of the hydrochloric acid and workup, L-ascorbic acid is obtained in a yield of 88.4% of the theoretical value.

Patent Claims

1. Process for the preparation of L-ascorbic acid from 2-keto-L-gulonic acid between 40 and 80°C characterized by the fact that the reaction is carried out with concentrated mineral acid without the addition of solvents.
2. Process in accordance with Claim 1 characterized by the fact that the 2-keto-L-gulonic acid and the mineral acid are employed in a ratio of 3 : 1.
3. Process in accordance with either Claim 1 or 2 characterized by the fact that, as mineral acid, concentrated hydrochloric acid is used.
4. Process in accordance with one of Claims 1-3 characterized by the fact that a mixture consisting of 2-keto-L-gulonic acid and concentrated mineral acid is brought to the desired reaction temperature.

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 197 34 086 C 1

⑤ Int. Cl.⁶:
C 07 D 307/62

⑦ Aktenzeichen: 197 34 086.5-44
② Anmeldetag: 7. 8. 97
④ Offenlegungstag: -
⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 13. 8. 98

THE BRITISH LIBRARY

- 4 SEP 1998

SCIENCE REFERENCE AND
INFORMATION SERVICE

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑬ Patentinhaber:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑰ Erfinder:
Fechtel, Ulrich, Dr., 64372 Ober-Ramstadt, DE;
Bechmann, Klaus, Dr., 64354 Reinheim, DE; Heinz,
Wolfgang, 64625 Bensheim, DE; Kuhn, Walter, Dr.,
63741 Aschaffenburg, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
WO 87 00 839

⑤④ Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure

⑤⑦ Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure durch
Umsetzung von 2-Keto-L-Gulonsäure mit konzentrierter
Mineralsäure bei Temperaturen zwischen 40 und 80° C.

DE 197 34 086 C 1

DE 197 34 086 C 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure durch Umsetzung von 2-Keto-L-Gulonsäure mit konzentrierter Mineralsäure bei Temperaturen zwischen 40 und 80°C ohne Zusatz von organischen Lösungsmitteln.

Bekannt sind Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure in einem Schritt durch Umsetzung von 2-Keto-L-Gulonsäure mit einer Säure. In der US 2,185,383 ist die Umsetzung von 2-Keto-L-Gulonsäure mit konzentrierter Salzsäure und Essigsäure als Lösungsmittel beschrieben. In der japanischen ungeprüften Anmeldung 58-177986 ist ein Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure beschrieben, bei dem zuerst eine Lösung von Natrium-2-Keto-L-Gulonsäure in Ethanol und Aceton mit Salzsäure neutralisiert wird. In der japanischen geprüften Anmeldung 48-15931 wird die Umsetzung von 2-Keto-L-Gulonsäure mit einer Mineralsäure in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart einer oberflächenaktiven Substanz beschrieben. Ebenso wird die Herstellung von L-Ascorbinsäure ausgehend von 2-Keto-L-Gulonsäureanhydrid in Gegenwart einer oberflächenaktiven Substanz in WO 87/00839 beschrieben. In EP 0 324 261 und in GB 2,205,567 wird die Umsetzung von 2-Keto-L-Gulonsäure mit einer Säure in einem Gemisch inerter Lösungsmittel in Gegenwart einer oberflächenaktiven Substanz beschrieben.

Die Umsetzung von 2-Keto-L-gulonsäure mit 36%iger Salzsäure ist in der DE 29 39 052 beschrieben. Hier wird nach einer Reaktion bei 100°C und nach Abdestillieren der Salzsäure die L-Ascorbinsäure in einer Ausbeute von 87% erhalten. Überraschenderweise ergaben Untersuchungen im Rahmen der L-Ascorbinsäuresynthese, daß hohe Ausbeuten erzielt werden, wenn die Reaktion bei Temperaturen zwischen 40 und 80°, insbesondere zwischen 50 und 70°C, durchgeführt wird.

Als insbesondere bevorzugt hat sich zur Durchführung der Reaktion ein Temperaturbereich von 57 bis 63°C erwiesen.

Das erfindungsgemäße neue Verfahren ermöglicht es, L-Ascorbinsäure durch Lactonisierung von 2-Keto-L-Gulonsäure mit konzentrierter Mineralsäure in hohen Ausbeuten zu erhalten, die nicht niedriger liegen, als die in den schon bekannten Verfahren.

Als besonders vorteilhaft erweist sich, daß bei den niedrigeren Temperaturen die Zersetzung der erhaltenen Ascorbinsäure wesentlich langsamer erfolgt, als bei den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren (z. B. DE 29 39 052; Verfahren bei 100°C).

Als weiterer Vorteil erweist sich der damit verbundene geringere Energieverbrauch und somit eine geringere Umweltbelastung.

Darüberhinaus erweist es sich als vorteilhaft, im Vergleich zum Stand der Technik, daß ohne organische Lösungsmittel gearbeitet werden kann.

Vorteilhaft erweist sich das erfindungsgemäße Verfahren, wenn die 2-Keto-L-gulonsäure und die Salzsäure in einem Mengenverhältnis von 3 : 1 eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist somit auch ein Verfahren, bei dem die 2-Keto-L-gulonsäure und die Mineralsäure im Verhältnis 3 : 1 eingesetzt werden.

Die Konzentration kann aber in weiten Bereichen variiert werden. Es ist sowohl eine konzentriertere als auch eine verdünntere Fahrweise durchführbar. Das Gewichtsverhältnis 2-Keto-L-gulonsäure/konzentrierte Mineralsäure kann z. B. zwischen 10 : 1 und 1 : 10 liegen. Besonders bevorzugt ist der Bereich zwischen 2 : 1 und 4 : 1, ganz besonders vorteilhaft ist ein Verhältnis von 3 : 1.

Mineralsäure bedeutet z. B. Salzsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure. Bevorzugt werden die konzentrierten Mineralsäuren eingesetzt.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren, wie beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß als Mineralsäure konzentrierte Salzsäure verwendet wird.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren, wie beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch, bestehend aus 2-Keto-L-gulonsäure und konzentrierter Mineralsäure, auf die gewünschte Reaktionstemperatur erhitzt.

Bei Durchführung der Reaktion über 60°C kann unter Druck gearbeitet werden. Die Reaktionszeit liegt üblicherweise zwischen 1 und 5 Stunden, insbesondere zwischen 2 und 4 Stunden, besonders bevorzugt ist eine Reaktionszeit von ungefähr 3 Stunden.

Die Aufarbeitung erfolgt nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Filtration, Entfernen des Lösungsmittels, Extraktion und/ oder Kristallisation. Entsprechend dem erfindungsgemäßen Verfahren liegen die Ausbeuten an L-Ascorbinsäure in der Regel über 90%, so daß aufwendige Reinigungsschritte entfallen können.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. Die Gehaltsbestimmungen (Reinheit) erfolgten z. B. durch iodometrische Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes im massemäßig erfaßten Rohprodukt.

Beispiel 1

100 g 2-Keto-L-Gulonsäure werden in 300 g 37%ige Salzsäure eingetragen. Danach wird der Ansatz auf 58° aufgeheizt und 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten.

Nach Entfernung der Salzsäure und Aufarbeitung erhält man eine Ausbeute an L-Ascorbinsäure von 91,4% d. Th.

Beispiel 2

100 g 2-Keto-L-Gulonsäure werden in 300 g 37%ige Salzsäure eingetragen. Danach wird der Ansatz auf 59–60° aufgeheizt und 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten.

Nach Entfernung der Salzsäure und Aufarbeitung erhält man eine Ausbeute an L-Ascorbinsäure von 90,2% d. Th.

Beispiel 3

100 g 2-Keto-L-Gulonsäure werden in 300 g 37%ige Salzsäure eingetragen. Danach wird der Ansatz auf 59–60° aufgeheizt und ca. 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gehalten.

Nach Entfernung der Salzsäure und Aufarbeitung erhält man eine Ausbeute an L-Ascorbinsäure von 88,4% d. Th.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäure aus 2-Keto-L-Gulonsäure zwischen 40 und 80°C, dadurch gekennzeichnet, daß man mit konzentrierter Mineralsäure ohne Zusatz von organischen Lösungsmitteln umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die 2-Keto-L-Gulonsäure und die Mineralsäure im Verhältnis 3 : 1 eingesetzt werden.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Mineralsäure konzentrierte Salzsäure verwendet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch, bestehend aus 2-Keto-L-Gulonsäure und konzentrierter Mineralsäure, auf die gewünschte Reaktionstemperatur bringt.